

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-081048

(43)Date of publication of application : 27.03.2001

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 9/08
A61K 31/5377
A61K 31/557
A61K 47/30
A61P 27/02
A61P 27/06

(21)Application number : 11-256920

(71)Applicant : WAKAMOTO PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 10.09.1999

(72)Inventor : SHIRATORI KENJI
HASHIMOTO MITSUMASA
TOYODA YOSHIHIRO
MATSUKAWA HIDEHIKO
OGUMA TORU
EZURE YOJI
TSURITANI MASATAKA

(54) INTRAOCULAR PRESSURE-LOWERING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a therapeutic agent for glaucoma or hypertonia bulbi, having good compliance, hardly causing side effects, and exhibiting very strong long-lasting intraocular pressure-lowering activities by including specific two kinds of intraocular pressure-lowering agents in a specified substrate.

SOLUTION: This therapeutic agent contains (B) a β -blocker and (C) an intraocular pressure-lowering agent besides the β -blocker in (A) a substrate causing liquid-gel phase transition on the surface of the eye. The component A is preferably a methyl cellulose(MC) or a gellan gum. The component B is preferably thymol or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The component C is preferably prostaglandins or a carbonic anhydrase inhibitor. The concentration of the used MC is 0.2-2 (wt./vol.)%, and the concentration of the used gellan gum is about 0.1-2.0 (wt./vol.)%. The MC capable of providing 2% aqueous solution having 13-12,000 mPa.s viscosity at 20° C can be used as the MC.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The glaucoma or the hypertonia-bulbi ***** agent which contained intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker and beta-blocker in the basis which causes liquid-gel phase transition on an eye front face.

[Claim 2] The glaucoma or the hypertonia-bulbi ***** agent which is the pharmaceutical preparation which causes liquid-gel phase transition on an eye front face, and makes beta-blocker an active principle and which reinforces an intraocular pressure descent operation of intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker.

[Claim 3] The glaucoma or the hypertonia-bulbi ***** agent which reinforces an intraocular pressure descent operation of beta-blocker which causes liquid-gel phase transition on an eye front face, and which is pharmaceutical preparation and makes an active principle intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker.

[Claim 4] The therapy agent according to claim 1 or 2 which the basis which causes liquid-gel phase transition turns into from methyl cellulose.

[Claim 5] The therapy agent according to claim 3 which the basis which causes liquid-gel phase transition turns into from methyl cellulose, a polyethylene glycol and a citric acid, or its salt permitted pharmacologically.

[Claim 6] The therapy agent according to claim 1 or 2 which the basis which causes liquid-gel phase transition turns into from gellant gum.

[Claim 7] The therapy agent according to claim 1 or 2 whose beta-blocker is timolol or its salt permitted pharmacologically.

[Claim 8] The therapy agent according to claim 1 or 2 whose intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker are prostagladins or carbonic acid dehydrogenation enzyme inhibitor.

[Claim 9] The therapy agent according to claim 7 whose prostagladins are isopropyl unoprostone.

[Claim 10] The therapy agent according to claim 7 whose carbonic acid dehydrogenation enzyme inhibitor is dorzolamide.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to glaucoma, *****, or the therapy agent of normal tension glaucoma. Or intraocular pressure falls in multiplication in more detail, intraocular pressure descent is related with said therapy agent maintained in multiplication.

[0002]

[Description of the Prior Art] Glaucoma is continuous or a disease to which visual performance-failures, such as abnormalities in a visual field, are caused in the organic disturbance pan of an eye by it becoming a base that repeat intraocular pressure goes up across a normal range. Although ***** accepts the hypertonia bulbi exceeding normal values, a visual performance-failure is the example which is not accepted and may develop into glaucoma after long-term progress. The target of the pharmacotherapy of ***** thru/or glaucoma is lowering intraocular pressure to the normative-intraocular-pressure level which does not cause a visual performance failure, and maintaining it. Moreover, although normal tension glaucoma has intraocular pressure in a normal range, it is a disease which presents the same visual performance-failure as glaucoma. As the cure, lowering intraocular pressure further rather than normal values with pharmacotherapy etc. is performed.

[0003] The pharmacotherapy for lowering intraocular pressure uses a drug with an intraocular pressure descent operation as ophthalmic solutions, and it is common to carry out partial administration. However, in order for most drugs with which the eye was medicated as ophthalmic solutions to disappear by the watery eye etc., it is known that only mere small quantity permeates an eye among doses, and drug effect is shown. In order to conquer such a fault, to use the ophthalmic solutions of a viscous solution, a gel point eye agent, an eye ointment, etc. is tried.

[0004] Some ophthalmic solutions answer the trigger on an eye front face and a constituent carries out [ophthalmic solutions] phase transition to the gel state from a sol condition on an eye front face also especially in a gel point eye agent recently are indicated. To U.S. Pat. No. 4188373, the aquosity constituent of Pluronic (trade name PLURONIC) gels with heat, and the heat gelation aquosity physic constituent with which the ZORUGERU transition temperature of hope is obtained is indicated by adjusting the concentration of Pluronic. The constituent in which the sol-gel phase transition which made the trigger the increment effectiveness in ionic strength of tear fluid is shown is indicated by JP,6-67853,B. In order to be the reversibility heat gelation aquosity physic constituent which contains the drugs of an effective dose used for a pharmacology-therapy or a diagnosis in WO 94/23750 and to adjust pH of methyl cellulose (what is the range whose content of a methoxyl group is 26 - 33%) 0.2 - 2 W/V%, a citric acid 1.2 - 2.3 W/V% and a polyethylene glycol 0.5 - 13 W/V%, and a constituent to the range of 3-10 It is indicating about the constituent characterized by containing pH regulator which can be admitted like physic of sufficient amount.

[0005] Generally the ophthalmic solutions containing beta-blockers, such as timolol from which a positive intraocular pressure descent operation is acquired as a therapy agent which lowers intraocular pressure for therapies, such as current and glaucoma, are used. However, a stronger

intraocular pressure descent operation is required depending on a case. In such a case, the conventional ophthalmic solutions or the trigger on the above-mentioned eye front face is answered, and sufficient effectiveness is not acquired even if it uses independently the ophthalmic solutions which cause sol-gel transition on an eye front face. So, in such a case, generally, carrying out concomitant use instillation of two kinds of drugs with which an action mechanism is different is performed. However, although the case of which the intraocular pressure descent beyond it is required like normal tension glaucoma inside, and the snowman formula which uses together three or more kinds of ophthalmic solutions since it corresponds to it uniquely are considered, such usage should be discreet to ** for the increment in the badness of compliance, and a side effect — ** — it is carried out. The purpose of this invention is to offer the ophthalmic solutions which can obtain an independent or intraocular pressure descent stronger than the case where two agents are used together for the conventional ophthalmic solutions.

[0006]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons made intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker and beta-blocker contain and investigated the intraocular pressure descent operation in the basis which causes liquid-gel phase transition on an eye front face, also to except, as compared with the case where two agents are used together, intraocular pressure was dropped in multiplication, and they discovered independent or that this operation continued further for the conventional ophthalmic solutions, and completed this invention to it. It is expected that the ophthalmic solutions of this invention will be used as the glaucoma with which compliance is good and indicates the very strong continuous intraocular pressure descent operation also with few side effects to be, *****, or a therapy agent of normal tension glaucoma. Moreover, it is the pharmaceutical preparation which causes liquid - gel phase transition on an eye front face, and this invention is the pharmaceutical preparation which causes liquid - gel phase transition on the glaucoma other than a beta - blocker glaucoma makes a beta - blocker an active principle, and glaucoma reinforces the intraocular-pressure descent operation of an intraocular-pressure hypotensive agent, a hypertonia-bulbi ***** agent, and an eye front face, and is the glaucoma or the hypertonia-bulbi ***** agent which makes an active principle the intraocular-pressure hypotensive agents other than a beta - blocker and which reinforces an intraocular-pressure descent operation of a beta - blocker.

[0007]

[Embodiment of the Invention] The ophthalmic solutions which contained a kind of beta-blocker at least in the basis which answers the trigger on the eye front face of this invention, and causes liquid-gel phase transition. For example, the ophthalmic solutions which carried out kind content of the intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker at least, The ophthalmic solutions of intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker which contained a kind at least in the basis which answers the trigger on the eye front face of this invention, and causes liquid-gel phase transition and [for example,] [whether the ophthalmic solutions and each which carried out kind content of the beta-blocker at least are blended, and eyewash is applied, and] Each is used by whether it is the paddle gap which applies eyewash separately. In the case where eyewash is separately applied with the case where blended each and eyewash is applied, the strength and the persistence time of an ocular tension lowering action differ from each other. Moreover, when applying eyewash separately in each ophthalmic solutions, also in changing each instillation spacing, the strength and the persistence time of an intraocular pressure descent operation differ from each other. Thus, it is possible to adjust target intraocular pressure and the target persistence time by changing how using these ophthalmic solutions.

[0008] The basis which answers the trigger on an eye front face and causes liquid-gel phase transition has the following by the trigger. When making heat into a trigger, Pluronic, methyl cellulose, and a hydroxymethyl cellulose are used as a basis. Also in it, methyl cellulose is suitable and the basis which consists of fields, such as safety, to methyl cellulose, a polyethylene glycol and a citric acid, or its salt permitted pharmacologically in the ease of carrying out of formation of gel is still more suitable.

[0009] if the viscosity in 20 degrees C of the 2% water solution is the range of a 13-12000mm pascal and a second, any MC of the methyl cellulose (it is hereafter called MC for short) used for the basis of this invention is independent — or it can be mixed and used. The content of a methoxyl group has 26 – 33% of desirable range from a soluble viewpoint over water. It is distinguished with the viscosity of the water solution, for example, there is a thing of the display viscosity 15, 25, 100, 400, 1500, and 8000 (a figure is the milli pascal and the second of 20-degree-C viscosity of 2% water solution) in the form of a commercial item, and MC is easily more nearly available still. The outline, specification, an application, the amount used, and a trade name are indicated by the excipient encyclopedia (Japanese excipient association edit, Yakujii Nippo issue) at the detail. The polyethylene glycol (it is hereafter called PEG for short) used for this invention From Wako Pure Chem Industry again by the trade name of PEG-200, -300, -600, -1000, -1540, -2000, -4000, -6000, -20000, -50000, -500000, -2 million, and -4 million The macro gall -200, - It is sold from Nippon Oil & Fats Co., Ltd. by the trade name of 300, -400, -600, -1000, -1540, -4000, -6000, and -20000. As for the weight average molecular weight of PEG used for the basis of this invention, 300-50000 are desirable, and 1000-especially 20000 are desirable. Since the viscosity in a liquid condition does not become high too much about gelation by temperature when a lifting and the weight average molecular weight to like are 50000 or less when weight average molecular weight is 300 or more, it is desirable. Moreover, it is also possible to mix two or more sorts of PEG(s), and to adjust weight average molecular weight to above-mentioned optimum within the limits. Sodium salt, potassium salt, etc. can be illustrated as a salt which can be permitted pharmacologically [the citric acid used for the basis of this invention]. As an embodiment of the basis of this invention, the density range of MC, PEG, and a citric acid is limited by the following reasons. As for the operating concentration of MC, it is desirable that it is 0.2 – 2 W/V%. When the concentration of MC is less than [2 W/V%], since it can adjust to the range which viscosity tends to deal with, it is desirable. Moreover, when the concentration of MC is more than 0.2 W/V%, it is desirable in gelation by temperature at that of a lifting or a cone. The operating concentration of PEG is usually 0.1 – 13 W/V%. Since it is in the range which the viscosity of a basis tends to deal with when the concentration of PEG is less than [13 W/V%], it is desirable, and in the case of beyond 0.1 W/V%, it is desirable in gelation by temperature at that of a lifting or a cone. The operating concentration of a citric acid is usually 0.1 – 2.3 W/V%, and is 1 – 2.3 W/V% preferably. When the concentration of a citric acid is less than [2.3 W/V%], since the eye stimulus at the time of medicating an eye especially as ophthalmic solutions is small, it is desirable. Moreover, in the case of beyond 0.1 W/V%, it is desirable in gelation by temperature at that of a lifting or a cone.

[0010] As for the phase transition temperature, it is desirable that it is a liquid in less than [a room temperature or it] in the case of the basis which answers the heat on an eye front face and causes liquid-gel phase transition, and they are about 20 – 40 degrees C of abbreviation since to gel by mammalian temperature is wished.

[0011] When making the increment effectiveness of ionic strength into a trigger, an alginic acid, a carrageenan, gellant gum, etc. can be enumerated as a basis. Especially, the ease of carrying out of gel formation in an eye front face to gellant gum is suitable. As a gel light, as Kelco and FITAGERU, gellant gum is marketed from Dainippon Pharmaceutical etc. as a sigma and KERUKOGERU, and is easily available. The operating concentration of gellant gum is usually used at about 0.1 – abbreviation 2.0 W/V%. a product well-known as a trade name gel light (gel light (Gelrite (trademark))) which are gellant gum, especially gellant gum of a low acetyl transparence article — about [about 0.1 –] — although the water solution which carried out 2.0 W/V% content is viscosity at the time of low ionic strength, when ionic strength increases (i.e., when an eye is medicated with this water solution), it causes sol-gel transition with tear fluid. The correction of the stiffness of gel is possible by adjusting polymer concentration.

[0012] As for beta-blocker of this invention, timolol, carteolol, befunolol, a BETAKISA roll, a REBOBUNO roll, the acebutolol, atenolol, metoprolol, a MECHIPU Ilano roll, propranolol, pindolol, nadolol, penbutolol, or these salts that are permitted pharmacologically are mentioned.

[0013] Intraocular pressure hypotensive agents other than beta-blocker of this invention For example, alpha blocker, for example, bunazosin, a prazosin, KORINANSIN, DAPUPIRAZORU,

terazosin or SAIMOKISAMIN exchange nerve un-alternative block. For example, an AMOSURA roll, labetalol or nipradilol, exchange nerve-stimulus medicine. For example, epinephrine, dipivefrin, APURA clonidine, BURIMONIJIN, Norepinephrine, pargyline, clonidine, isoproterenol, Forskolin, a cholera toxin, terbutaline, salbutamol, an IBUTE roll, Procaterol, a METABU trawl, a PIRIBUTE roll, mabuterol, Clenbuterol, a REPURATE roll, vanadate, or NAIRI drine compounds, Subexchange nerve-stimulus medicine, for example, Karpin, carbachol, distigmine, Physostigmine, an ecothiopate iodide, the aceclidine, diamond isopropyl fluoro phosphate, Demecarium or tetraethyl PAIRO phosphate, a prostagladin analogous drug, For example, latanoprost, isopropyl unoprostone, PGD2 and PGE2, or PGF2alpha, Carbonic anhydrase inhibitor, for example, acetazolamide, mesa ZORAMIDO, dorzolamide, Diclofenamid or BURINZORAMIDO, a calcium antagonist For example, nifedipine, nitrendipine, nicardipine, or ROMERIJIN, An organic nitric-acid compound (NO donor), for example, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, or hydralazine, Hormone, for example, Melatonin, a vasopressin antagonist, diuretic For example, ethacrynic acid, SUPINORO lactone or furosemide, angiotensin converting enzyme inhibitor, For example, captopril, enalapril or the aceto prill, others, For example, tetrahydrocannabinol, VARINO mycin, ATORIOPE Putin, neuro-peptide Y, tetrahydro cortisol, antazoline, dipyridamole, or these salts that are permitted pharmacologically are mentioned.

[0014] If the content in the eye lotions of the above-mentioned intraocular pressure hypotensive agent is concentration from which intraocular pressure descent expected is obtained, there will be especially no limit.

[0015] It is desirable for the ophthalmic solutions of this invention to usually be adjusted to pH 3-10, and to be especially adjusted by pH 5-8 from the point of a stimulus. In order to adjust pH of the ophthalmic solutions of this invention, various pH regulators usually added are used. As acids, an ascorbic acid, a hydrochloric acid, a gluconic acid, an acetic acid, a lactic acid, a boric acid, a phosphoric acid, a sulfuric acid, a citric acid, etc. are mentioned, for example. As bases, a potassium hydroxide, a calcium hydroxide, a sodium hydroxide, a magnesium hydroxide, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, etc. are mentioned, for example. As other pH regulators, amino acid, such as a glycine, a histidine, and epsilon-aminocaproic acid, is mentioned.

[0016] In preparing the ophthalmic solutions of this invention, a tension-ized agent — it can approve pharmacologically — a preservative, antiseptics, etc. can be added to the aquosity pharmaceutical preparation of this invention in the range which does not spoil the effectiveness of this invention if needed. As an isotonizing agent, saccharides, such as xylitol, a mannitol, and grape sugar, propylene glycol, a glycerol, a sodium chloride, potassium chloride, etc. are mentioned. As a preservative, organic acids, such as alcohols, such as paraben, such as reversed soap, such as a benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and chlorhexidine glyconate, the Para hydroxybenzoic-acid methyl, the Para hydroxybenzoic-acid propyl, and Para hydroxybenzoic-acid butyl, chlorobutanol, phenyl ethyl alcohol, and benzyl alcohol, sodium dehydroacetate, a sorbic acid, and sorbic acid potassium salt, and the salts of those can be used. Moreover, stabilizing agents, such as thickeners, such as hydroxyethyl cellulose, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, propylene glycol, a diethylene glycol, or sodium polyacrylate, EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) and those salts permitted pharmacologically, a tocopherol and its derivative, and a sodium sulfite, are mentioned as other additives.

[0017] The ophthalmic solutions of this invention can perform sterilization processing by the filtration sterilization by the membrane filter, fractional sterilization, etc.

[0018] Although an example is given to below and this invention is further explained to a detail, the range of this invention is not limited.

[0019] 0.7g MC (SM15, METOROZU (trademark), and Shin-etsu Chemistry) and 0.7g MC (SM400, METOROZU (trademark), and Shin-etsu Chemistry) are added to example 1 hot-water 60mL, and stirring distribution is carried out. It stirs ice-cooling this and MC is dissolved. 10mL addition of 20 w/v% of the PEG4000 (macrogol 4000, Nippon Oil & Fats Co., Ltd. make) water solution is carried out here, and it stirs with the sufficient bottom of ice-cooling. Furthermore, 10mL addition is carried out and 35.3 w/v% of a sodium citrate and 2 hydrate water solutions are stirred with the sufficient bottom of ice-cooling. Next, 1mL is added, and 0.68g timolol maleate

and 0.5 w/v% of benzalkonium chloride water solution is stirred with the sufficient bottom of ice-cooling until a drug solution is homogenized. Next, pH was adjusted to 7.8 by 5-N NaOH, and it was made 100mL(s) by adding sterile purified water. This liquid was filled up with the 0.45-micrometer noodle plan filter into the instillation bottle made from plastics after filtration, and it considered as the ophthalmic solutions (it converts into timolol and 0.5% of timolol maleate is contained) (it is hereafter called for short timolol maleate heat gel point intraocular fluid) containing beta-blocker which answers the heat on the eye front face of this invention, and causes liquid-gel phase transition.

[0020] In order to investigate the combined effect of the combined effect timolol maleate heat gel point intraocular fluid of example of trial 1 timolol-maleate heat gel point intraocular fluid, and dorzolamide eye lotions, and dorzolamide eye lotions, the effectiveness at the time of carrying out concomitant use instillation of the effectiveness and both the eye lotions at the time of applying eyewash independently in each was compared. Timolol maleate heat gel point intraocular fluid and 1% dorzolamide eye lotions (1% of Trusopt (trademark) eye lotions, Banyu Pharmaceutical) were used 0.5% as eye lotions. The animal made the male white rabbit kind rabbit (weight of about 2.5kg) one groups [ten], and used only the one eye for the experiment. Instillation sequence [in / in instillation capacity / 50microL and a concomitant use instillation group] applied eyewash in timolol maleate heat gel point intraocular fluid to the degree of dorzolamide eye lotions, and set instillation spacing as for 5 minutes. After intraocular pressure carried out surface anesthesia of the cornea front face with oxybuprocaine hydrochloride eye lotions 0.4%, it measured using the pneumatics applanation mold tonometer (Applanation Pneumatograph and Alcon), and the measure point was measured every other hour till after [instillation before instillation] 6 hours. The obtained result is shown in Table 1. Although it compared with the physiological-salt-solution instillation group until after 2 hours from after [instillation] 1 hour and the significant intraocular pressure descent operation was accepted by the timolol maleate heat gel point intraocular fluid independent instillation group and the dorzolamide independent instillation group, also in which independent instillation group, it compared with the physiological-salt-solution instillation group from 3 hours after instillation, and the significant operation was not accepted. On the other hand, in the concomitant use instillation group, from after [instillation] 1 hour to 6 hours, it compared with the physiological-salt-solution instillation group, and the significant intraocular pressure descent operation was accepted. Furthermore, it was shown rather than the independent instillation group of both eye lotions till after [instillation] 3 to 5 hours that the intraocular pressure of a concomitant use instillation group is intentionally low.

[0021]

[Table 1]

マレイン酸チモール熱ゲル化点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果

使用点眼液	点眼後の時間 (hr)			
	点眼前	1	2	3
生理食塩液	0.00	-0.20±0.68	-0.20±0.98	-0.20±1.10
マレイン酸チモール熱ゲル化点眼液	0.00	-5.10±0.64**	-2.70±0.78*	-2.00±0.80##
ドルゾラミド	0.00	-2.60±0.50***	-3.50±0.69***	-2.30±1.10##
併用点眼群	0.00	-6.10±0.60**	-5.30±0.87**	-5.60±0.52**
点眼後の時間 (hr)				
	4	5	6	
	0.40±1.23	-1.00±1.37	-0.50±0.95	
	-0.20±0.87##	-1.60±1.09#	-1.80±1.09	
	-1.60±0.75#	-1.70±0.98#	-2.00±0.93	
	-4.50±0.96**	-4.30±0.92*	-3.70±1.09*	

各ポイントは点眼前眼圧値(mmHg)との眼圧値の差の平均値(mmHg)±標準誤差(mmHg) (n=10)

*p<0.05, **p<0.01: 生理食塩液点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

#p<0.05, ##p<0.01: 併用点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

[0022] It compared as the combined effect of the combined effect of comparison timolol maleate heat gel point intraocular fluid with the combined effect of the combined effect of example of trial 2 timolol-maleate heat gel point intraocular fluid, and dorzolamide eye lotions, timolol maleate aqueous eye lotions, and dorzolamide eye lotions, and dorzolamide eye lotions, timolol maleate aqueous eye lotions, and dorzolamide eye lotions. 0.5% timolol maleate heat gel point intraocular fluid, 0.5% timolol maleate aqueous eye lotions (Timoptol (trademark) 0.5%, Banyu Pharmaceutical), and 1% dorzolamide eye lotions (1% of Trusopt (trademark) eye lotions, Banyu Pharmaceutical) were used as eye lotions. The animal made the male white rabbit kind rabbit (weight of about 2.5kg) one groups [ten], and used only the one eye for the experiment. Instillation sequence [in / in instillation capacity / 50microL and a concomitant use instillation group] applied eyewash to the degree of dorzolamide eye lotions in timolol maleate heat gel point intraocular fluid or timolol maleate aqueous eye lotions, and set instillation spacing as for 5 minutes. Ophthalmotonometry was performed like the example 1 of a trial, and the measure point was measured every 2 hours till after [instillation before instillation] 6 hours. The obtained result is shown in Table 2. By the concomitant use instillation group of timolol maleate heat gel point intraocular fluid and dorzolamide, it compared with the physiological-salt-solution instillation group after [2 and 4] instillation and in all the measure points of 6 hours, and the significant operation was accepted. On the other hand, by the concomitant use instillation group of timolol maleate aqueous eye lotions and dorzolamide, although it compared with the physiological-salt-solution instillation group in after [instillation] 2, and 4 hours and the significant operation was accepted, the significant operation was not accepted in 6 hours after instillation. Moreover, the direction of a heat gel point intraocular fluid concomitant use group showed the far strong operation also on the point of the flume gap which compares an intraocular pressure descent operation with the concomitant use instillation group of the concomitant use instillation group of timolol maleate heat gel point intraocular fluid and dorzolamide, timolol maleate aqueous eye lotions, and dorzolamide.

[0023]

[Table 2]

マレイン酸チモロール熱ゲル化および水性点眼液とドルゾラミドとの併用効果

使用点眼液	点眼後の時間 (hr)			
	点眼前	2	4	6
生理食塩液	0.00	-0.20±1.35	0.20±1.08	0.00±0.60
ドルゾラミドとマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液との併用点眼群	0.00	-6.50±0.95**	-3.30±1.20*	-3.20±0.87*
ドルゾラミドとマレイン酸チモロール水性点眼液との併用点眼群	0.00	-4.90±0.69**	-2.80±0.92*	-1.80±0.98

各ポイントは点眼前眼圧値 (mmHg) との眼圧値の差の平均値 (mmHg) ± 標準誤差 (mmHg) (n=10)

*p<0.05. **p<0.01: 生理食塩液点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

[0024] When the ophthalmic solutions which contained timolol maleate in the basis which answers the heat on an eye front face and starts liquid-gel phase transition from the examples 1 and 2 of a trial above, and the ophthalmic solutions containing dorzolamide were used together, and eyewash was applied independently, respectively, as compared with concomitant use of water-solution ophthalmic solutions, the thing to which intraocular pressure descends in multiplication and which it reaches and an intraocular pressure descent operation maintains in multiplication was shown.

[0025] The example 1 of example of trial 3 trial or the timolol maleate heat gel point intraocular fluid of 2 was replaced with TIMOPTIC-XETM (the ophthalmic solutions which converted into timolol and contained 0.5% of timolol maleate, and gellant gum, MERCK&CO., INC., make (USA)), and the example 1 of a trial or the same trial as 2 was performed below. Even if it replaced timolol maleate heat gel point intraocular fluid with TIMOPTIC-XETM, the equivalent intraocular pressure descent operation was acquired by the result. When the ophthalmic solutions which

contained mallein in acid timolol in the basis which answers the increment in ionic strength on an eye front face, and starts liquid-gel phase transition from the example 3 of a trial above, and the ophthalmic solutions containing dorzolamide were used together, and eyewash was applied independently, respectively, as compared with concomitant use of water-solution ophthalmic solutions, the thing to which intraocular pressure descends in multiplication and which it reaches and an intraocular pressure descent operation maintains in multiplication was shown.

[0026] The comparison with the combined effect of the combined effect of comparison timolol maleate heat gel point intraocular fluid with the combined effect of the combined effect of example of trial 4 timolol-maleate heat gel point intraocular fluid and isopropyl unoprostone eye lotions, timolol maleate aqueous eye lotions, and isopropyl unoprostone eye lotions and isopropyl unoprostone eye lotions, timolol maleate aqueous eye lotions, and isopropyl unoprostone eye lotions was carried out. 0.5% timolol maleate heat gel point intraocular fluid, timolol maleate aqueous eye lotions (Timoptol (trademark) 0.5%, Banyu Pharmaceutical), and 0.12% isopropyl unoprostone eye lotions (the Rescula (trademark) eye lotions, Fujisawa Pharmaceutical) were used as eye lotions. The instillation sequence in a concomitant use instillation group applied eyewash to the degree of isopropyl unoprostone eye lotions in timolol maleate heat gel point intraocular fluid or timolol maleate aqueous eye lotions, and set instillation spacing as for 5 minutes. Ophthalmotonometry was performed like the trial 1 and the intraocular pressure measure point was measured every 30 minutes till after [instillation before instillation] 1 hour. The obtained result is shown in Table 3. By the concomitant use instillation group of timolol maleate heat gel point intraocular fluid and isopropyl unoprostone eye lotions, it compared with the physiological-salt-solution instillation group in after [instillation] 30 minutes and, 1 hour, and all measure points, and the significant operation was accepted. On the other hand, the intraocular pressure descent operation of the concomitant use instillation group of timolol maleate aqueous eye lotions and isopropyl unoprostone eye lotions was weaker than the concomitant use instillation group which used heat gel point intraocular fluid, and a significant difference with a physiological-salt-solution instillation group was not accepted, either. As mentioned above, when the ophthalmic solutions which contained timolol maleate in the basis which answers the heat on an eye front face and causes liquid-gel phase transition, and the ophthalmic solutions containing isopropyl unoprostone were used together, it was shown as compared with concomitant use of water-solution ophthalmic solutions that intraocular pressure descends in multiplication.

[0027]

[Table 3]

マレイン酸チモロール熱ゲル化および水性点眼液とイソプロピルウノプロストンとの併用効果

使用点眼液	点眼後の時間 (hr)		
	点眼前	0.5	1
生理食塩液	0.00	0.00±0.42	-0.10±0.67
イソプロピルウノプロストンとマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液との併用点眼群	0.00	-4.10±1.46*	-4.40±1.45**
イソプロピルウノプロストンとマレイン酸チモロール水性点眼液との併用点眼群	0.00	-1.90±1.21	-2.40±1.42

各ポイントは点眼前眼圧値 (mmHg) との眼圧値の差の平均値 (mmHg) ± 標準誤差 (mmHg) (n=10)

**p < 0.01 : 生理食塩液点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

[0028]

[Effect of the Invention] In the conventional ophthalmic solutions, rather than independent or the case where two agents are used together, compliance is good and the very strong continuous intraocular pressure descent operation also with few side effects is expected by the therapy agent of this invention.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-81048

(P2001-81048A)

(43) 公開日 平成13年3月27日 (2001.3.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 4
31/5377		31/5377	4 C 0 8 6
31/557		31/557	
47/30		47/30	
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-256920	(71) 出願人	000100492 わかもと製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
(22) 出願日	平成11年9月10日 (1999.9.10)	(72) 発明者	白取 隆治 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わかもと製薬株式会社内
特許法第30条第1項適用申請有り 平成11年9月1日 発行の「第19回日本眼薬理学会・第12回国際眼研究会議 (日本部会) 合同会議プログラム・講演抄録集」に発表		(72) 発明者	橋本 光正 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わかもと製薬株式会社内
		(72) 発明者	豊田 好洋 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わかもと製薬株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 眼圧降下剤

(57) 【要約】

【構成】眼表面上のトリガーに応答して液体-ゲル相転移を起こす基剤中に少なくとも β -ブロッカーの一種を含有した点眼剤と β -ブロッカー以外の眼圧降下薬を少なくとも一種含有した点眼剤を配合もしくは併用した緑内障、高眼圧症もしくは正常眼圧緑内障の治療剤。

【効果】本発明の治療剤により、従来の点眼剤を単独もしくは2剤併用した場合よりもコンプライアンスが良く、副作用も少ない、非常に強く持続的な眼圧降下作用が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】眼表面上で液体-ゲル相転移を起こす基剤中に β -ブロッカーと β -ブロッカー以外の眼圧降下薬を含有した緑内障又は高眼圧症治療剤。

【請求項2】眼表面上で液体-ゲル相転移を起こす製剤であって、 β -ブロッカーを有効成分とする、 β -ブロッカー以外の眼圧降下薬の眼圧降下作用を増強する緑内障又は高眼圧症治療剤。

【請求項3】眼表面上で液体-ゲル相転移を起こす製剤であって、 β -ブロッカー以外の眼圧降下薬を有効成分とする、 β -ブロッカーの眼圧降下作用を増強する緑内障又は高眼圧症治療剤。

【請求項4】液体-ゲル相転移を起こす基剤がメチルセルロースよりなる請求項1又は2記載の治療剤。

【請求項5】液体-ゲル相転移を起こす基剤がメチルセルロース、ポリエチレングリコール及びクエン酸もしくはその薬学的に許容される塩よりなる請求項3に記載の治療剤。

【請求項6】液体-ゲル相転移を起こす基剤がジェランガムよりなる請求項1又は2に記載の治療剤。

【請求項7】 β -ブロッカーがチモロールもしくはその薬学的に許容される塩である請求項1又は2に記載の治療剤。

【請求項8】 β -ブロッカー以外の眼圧降下薬がプロスタグランジン類又は炭酸脱水素酵素阻害剤である請求項1又は2に記載の治療剤。

【請求項9】プロスタグランジン類がイソプロピルウンプロストンである請求項7に記載の治療剤。

【請求項10】炭酸脱水素酵素阻害剤がドルゾラミドである請求項7に記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は緑内障、高眼圧症もしくは正常眼圧緑内障の治療剤に関する。さらに詳しくは、眼圧が相乗的に低下するもしくは眼圧降下が相乗的に持続する前記治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】緑内障とは持続的または繰り返し眼内圧が正常範囲を超えて上昇することが基盤となり、目の器質的障害さらには視野異常などの視覚機能的障害を惹起する疾患である。高眼圧症は、正常値を超える高眼圧を認めるものの、視覚機能的障害は認められない例で、長期経過の後、緑内障に発展する可能性がある。高眼圧症ないし緑内障の薬物療法の目標は視覚機能障害を起こさない健常眼圧レベルに眼圧を下げ、それを維持することである。また正常眼圧緑内障は眼内圧が正常範囲にあるが緑内障と同様な視覚機能的障害を呈する疾患である。その治療法としては、薬物療法などにより正常値よりも眼内圧をさらに下げることが行われている。

【0003】眼圧を下げるための薬物療法は眼圧降下作用のある薬物を点眼剤として局所投与するのが一般的である。ところが点眼剤として目に投与された薬物の大半は流涙などにより消失するため、投与量のうちのほんの少量だけが目に浸透し薬効を示すことが知られている。このような欠点を克服するために粘稠溶液の点眼剤、ゲル点眼剤、眼軟膏などを用いることが試みられている。

【0004】最近ゲル点眼剤の中でも特に眼表面上のトリガーに応答して、眼表面上で組成物がゾル状態からゲル状態に相転移する点眼剤がいくつか開示されている。米国特許第4188373号にはブルロニック（商品名PLURONIC）の水性組成物が熱によってゲル化し、ブルロニックの濃度を調整することによって希望のゾル-ゲル転移温度が得られる熱ゲル化水性医薬組成物が開示されている。特公平6-67853には涙液のイオン強度増加効果をトリガーにしたゾル-ゲル相転移を示す組成物が開示されている。WO94/23750では、薬理的治療または診断に用いられる有効量の薬剤を含有する可逆性熱ゲル化水性医薬組成物であって、メチルセルロース（メトキシ基の含有率が26~33%の範囲であるもの）0.2~2W/V%、クエン酸1.2~2.3W/V%及びポリエチレングリコール0.5~1.3W/V%と組成物のpHを3~10の範囲に調整するために十分な量の医薬的に容認し得るpH調整剤を含有することを特徴とする組成物について開示している。

【0005】現在、緑内障などの治療のため眼圧を下げる治療剤として、確実な眼圧降下作用が得られるチモロールなどの β -ブロッカーを含有した点眼剤が一般に使用されている。しかし、症例によってはより強い眼圧降下作用が要求される。このような場合、従来の点眼剤もしくは上記した眼表面上のトリガーに応答して、眼表面上でゾル-ゲル転移を起こす点眼剤を単独で使用しても十分な効果は得られない。そこで、このような場合には作用機序の違う2種類の薬剤を併用点眼することが一般的に行われている。しかしながら、正常眼圧緑内障などのようにそれ以上の眼圧降下を要求される症例も珍しくはなく、それに対応するために3種類以上の点眼剤を併用する雪だるま処方も考えられるが、コンプライアンスの悪さと副作用の増加のためこのような使い方は厳に慎むべきとされている。本発明の目的は従来の点眼剤を単独もしくは2剤併用した場合よりも強い眼圧降下を得られる点眼剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは眼表面上で液体-ゲル相転移を起こす基剤中に β -ブロッカーと β -ブロッカー以外の眼圧降下薬を含有させ眼圧降下作用を調べたところ、以外にも、従来の点眼剤を単独もしくは2剤併用した場合に比較して相乗的に眼圧を降下させ、さらに同作用が持続することを発見し本発明を完成した。本発明の点眼剤はコンプライアンスが良く、副作用

も少ない、非常に強く持続的な眼圧降下作用を示す緑内障、高眼圧症もしくは正常眼圧緑内障の治療剤として用いられることが期待される。また本発明は眼表面上で液体-ゲル相転移を起こす製剤であって、 β -ブロッカーを有効成分とする、 β -ブロッカー以外の眼圧降下薬の眼圧降下作用を増強する緑内障、高眼圧症治療剤ならびに眼表面上で液体-ゲル相転移を起こす製剤であって、 β -ブロッカー以外の眼圧降下薬を有効成分とする、 β -ブロッカーの眼圧降下作用を増強する緑内障又は高眼圧症治療剤である。

【0007】

【発明の実施形態】本発明の眼表面上のトリガーにตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤中に少なくとも β -ブロッカーの一種を含有した点眼剤は例えば β -ブロッカー以外の眼圧降下薬を少なくとも一種含有した点眼剤と、ならびに本発明の眼表面上のトリガーにตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤中に β -ブロッカー以外の眼圧降下薬の少なくとも一種を含有した点眼剤は例えば β -ブロッカーを少なくとも一種含有した点眼剤とそれぞれを配合して点眼するか、それぞれを別々に点眼するかいずれかで使用される。それぞれを配合して点眼した場合と別々に点眼した場合は眼圧降下作用の強さと持続時間が異なる。またそれぞれの点眼剤を別々に点眼する場合、それぞれの点眼間隔を変化させることでも眼圧降下作用の強さと持続時間が異なる。このように本点眼剤の使い方を変えることで目的の眼圧とその持続時間を調整することが可能である。

【0008】眼表面上のトリガーにตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤は、トリガーにより次のようなものがある。熱をトリガーとする場合は基剤としてブルロニックやメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースが用いられる。その中でもメチルセルロースが好適であり、さらにゲルの形成のしやすさ、安全性などの面からメチルセルロース、ポリエチレングリコール及びクエン酸もしくはその薬学的に許容される塩からなる基剤が最も好適である。

【0009】本発明の基剤に用いられるメチルセルロース（以下、MCと略称する）は、その2%水溶液の20℃における粘度が13~12000ミリパスカル・秒の範囲のものであればいずれのMCでも単独または混合して使用することができる。メトキシ基の含有率は水に対する溶解性の観点から26~33%の範囲が好ましい。さらにMCはその水溶液の粘度により区別され、例えば、市販品の品種には表示粘度15、25、100、400、1500、8000（数字は2%水溶液の20℃粘度のミリパスカル・秒）のものがあり、容易に入手可能である。その概要、規格、用途、使用量及び商品名などについては医薬品添加物事典（日本医薬品添加物協会編集、薬事日報社発行）に詳細に記載されている。本発明に用いられるポリエチレングリコール（以下、PE

Gと略称する）は、PEG-200、-300、-600、-1000、-1540、-2000、-4000、-6000、-20000、-50000、-500000、-2000000及び-4000000の商品名で和光純薬工業（株）からまたマクロゴール-200、-300、-400、-600、-1000、-1540、-4000、-6000、-20000の商品名で日本油脂（株）より販売されている。本発明の基剤に用いられるPEGの重量平均分子量は300~50000が好ましく、1000~20000が特に好ましい。重量平均分子量が300以上の場合には体温によるゲル化を起こしやすく、重量平均分子量が50000以下の場合には液体状態での粘度が高くなりすぎないため好ましい。また、2種以上のPEGを混合して重量平均分子量を上記の至適範囲内に調整することも可能である。本発明の基剤に用いられるクエン酸の薬学的に許容し得る塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などを例示できる。本発明の基剤の実施態様として、MC、PEG及びクエン酸の濃度範囲が以下の理由により限定される。MCの使用濃度は0.2~2W/V%であることが好ましい。MCの濃度が2W/V%以下の場合、粘度が取り扱いやすい範囲に調整できるため好ましい。また、MCの濃度が0.2W/V%以上の場合、体温によるゲル化を起こしやすいので好ましい。PEGの使用濃度は通常0.1~13W/V%である。PEGの濃度が13W/V%以下の場合には基剤の粘度が取り扱いやすい範囲にあるので好ましく、0.1W/V%以上の場合には体温によるゲル化を起こしやすいので好ましい。クエン酸の使用濃度は通常0.1~2.3W/V%で、好ましくは1~2.3W/V%である。クエン酸の濃度が2.3W/V%以下の場合、特に点眼剤として眼に投与した場合の眼刺激が小さいので好ましい。また0.1W/V%以上の場合、体温によるゲル化を起こしやすいので好ましい。

【0010】眼表面上の熱にตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤の場合、その相転移温度は室温またはそれ以下では液体であり哺乳類の体温でゲル化することが所望されることから、約20~約40℃であることが好ましい。

【0011】イオン強度の増加効果をトリガーとする場合は基剤として、アルギン酸、カラギーナン、ジェランガム等が列挙できる。特に、眼表面でのゲル形成のしやすさからジェランガムが好適である。ジェランガムは、ゲルライトとして、ケルコ、フィタゲルとして、シグマ、ケルコゲルとして大日本製薬等から市販されており容易に入手可能である。ジェランガムの使用濃度は、通常約0.1~約2.0W/V%で用いられる。ジェランガム、特に低アセチル透明品のジェランガムである商品名ゲルライト（ゲルライト（Gelrite（登録商標）））として公知の製品を約0.1~約2.0W/V%含有し

た水溶液は、低イオン強度時には粘稠であるが、イオン強度が増加した場合、すなわちこの水溶液が目投与された場合に、涙液によりゾル-ゲル転移を起こす。ゲルの堅さはポリマー濃度を調節することによって修正ができる。

【0012】本発明の β -ブロッカーは、例えば、チモロール、カルテオロール、ベフノロール、ベタキサロール、レボブノロール、アセプトロール、アテノロール、メトプロロール、メチプラノロール、プロプラノロール、ピンドロール、ナドロール、ペンブトロールもしくはこれらの薬学的に許容される塩などが挙げられる。

【0013】本発明の β -ブロッカー以外の眼圧降下薬は、例えば、 α -ブロッカー、例えば、ブナゾシン、ブラゾシン、コリナシン、ダブピラゾル、テラゾシンもしくはサイモキサミン、交換神経非選択的遮断薬、例えば、アモスラロール、ラベタロールもしくはニブラジロール、交換神経刺激薬、例えば、エビネフリン、ジビベフリン、アブラクロニジン、ブリモニジン、ノルエビネフリン、パーズリン、クロニジン、イソプロテレノール、フォルスコリン、コレラ毒素、テルブタリン、サルブタモール、イブテロール、プロカテロール、メタブトロール、ビリブテロール、マブテロール、クレンプテロール、レプロテロール、バナデートもしくはナイリドリン、副交換神経刺激薬、例えば、カルビン、カルバコール、ジスチグミン、フィソスチグミン、ヨウ化エコチオフェイト、アセクリジン、ダイアイソプロピルフルオロフォスフェート、デメカリウムもしくはテトラエチルパイロフォスフェート、プロスタグランジン関連薬、例えば、ラタノプロスト、イソプロピルウノプロストン、 PGD_2 、 PGE_2 もしくは PGF_2 、炭酸脱水酵素阻害薬、例えば、アセタゾラミド、メサゾラミド、ドルゾラミド、ジクロフェナミドもしくはプリンゾラミド、カルシウム拮抗薬、例えば、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニカルジピンもしくはロメリジン、有機硝酸化合物（NOドナー）、例えば、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドもしくはヒドララジン、ホルモン、例えば、メラトニン、バゾプレシン拮抗薬、利尿薬、例えば、エタクリン酸、スピノラクトンもしくはフロセミド、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、例えば、カプトプリル、エナラプリルもしくはアセトプリル、その他、例えば、テトラヒドロカンナビノール、ヴァリノマイシン、アトリオベプティン、ニューロベプタイドY、テトラヒドロコルチゾール、アンタゾリンもしくはジピリダモール、もしくはこれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0014】上記眼圧降下薬の点眼液中の含有量は、期待される眼圧降下が得られる濃度であれば特に制限はない。

【0015】本発明の点眼剤は通常pH3~10に調整され、特に刺激の点よりpH5~8で調整されることが好ましい。本発明の点眼剤のpHを調整するために、通

常添加される種々のpH調整剤が使用される。酸類としては、例えば、アスコルビン酸、塩酸、グルコン酸、酢酸、乳酸、ホウ酸、リン酸、硫酸、クエン酸などが挙げられる。塩基類としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。その他のpH調整剤として、グリシン、ヒスチジン、イブシロンアミノカプロン酸などのアミノ酸類なども挙げられる。

【0016】本発明の点眼剤を調製するにあたって、薬学的に許容し得る等張化剤、保存剤及び防腐剤などを必要に応じて、本発明の効果を損なわない範囲で本発明の水溶性製剤に添加することができる。等張化剤としてはキシリトール、マンニトール、ブドウ糖等の糖類、プロピレングリコール、グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどが挙げられる。保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム及びグルコン酸クロルヘキシジンなどの逆性石鹸類、バラヒドロキシ安息香酸メチル、バラヒドロキシ安息香酸プロピル、バラヒドロキシ安息香酸ブチル等のバラベン類、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール及びベンジルアルコールなどのアルコール類、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸及びソルビン酸カリウムなどの有機酸及びその塩類が使用できる。またその他の添加剤としてヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコールもしくはポリアクリル酸ナトリウム等の増粘剤、EDTA（エチレンジアミン四酢酸）及びそれらの薬学的に許容される塩、トコフェロール及びその誘導体、亜硫酸ナトリウムなどの安定化剤が挙げられる。

【0017】本発明の点眼剤はメンブランフィルターによるろ過滅菌、間欠滅菌法等による滅菌処理を施すことができる。

【0018】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。

【0019】実施例1

熱水60mLに0.7gのMC（SM15、メトロース（登録商標）、信越化学（株））及び0.7gのMC（SM400、メトロース（登録商標）、信越化学（株））を加え攪拌分散させる。これを氷冷しながら攪拌してMCを溶解する。ここに20w/v%のPEG4000（マクロゴール4000、日本油脂（株）製）水溶液を10mL添加し、氷冷下よく攪拌する。さらに、35.3w/v%のクエン酸ナトリウム・2水和物水溶液を10mL添加し、氷冷下よく攪拌する。次に0.68gのマレイン酸チモロールと0.5w/v%の塩化ベンザルコニウム水溶液を1mLを添加し、薬液が均質化されるまで氷冷下よく攪拌する。次に5NのNaOHでpHを7.8に調整し、滅菌精製水を添加することで100mLにした。この液を0.45 μ mのメンブランフ

フィルターでろ過後、プラスチック製点眼ボトルに充填し、本発明の眼表面上の熱にตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こすβ-ブロッカーを含有した点眼剤（チモロールに換算して0.5%のマレイン酸チモロールを含有）（以下、マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液と略称する）とした。

【0020】試験例1

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果を調べるために、各々を単独で点眼した場合の効果と両点眼液を併用点眼した場合の効果を比較した。点眼液として0.5%マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液および1%ドルゾラミド点眼液（トルソプト（登録商標）点眼液1%、萬有製薬）を用いた。動物は雄性白色家兎種家兎（体重約2.5kg）を1群10匹とし、実験には片眼のみを用いた。点眼容量は50μL、併用点眼群における点眼順序はドルゾラミド点眼液の次にマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液を点眼し、*

*点眼間隔を5分間とした。眼圧は0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液にて角膜表面を表面麻酔した後、空圧平型眼圧計（Applanation Pneumatograph、Alcon社）を用いて測定し、測定ポイントは点眼前および点眼後6時間まで1時間おきに測定した。得られた結果を表1に示す。マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液単独点眼群及びドルゾラミド単独点眼群では点眼後1時間から2時間後まで生理食塩液点眼群に比し有意な眼圧降下作用が認められたが、いずれの単独点眼群においても点眼後3時間からは生理食塩液点眼群に比し有意な作用は認められなかった。一方、併用点眼群においては点眼後1時間から6時間まで、生理食塩液点眼群に比し有意な眼圧降下作用が認められた。さらに、点眼後3から5時間までは両点眼液の単独点眼群よりも併用点眼群の眼圧は有意に低いことが示された。

【0021】

【表1】

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果

使用点眼液	点眼前	点眼後の時間 (hr)		
		1	2	3
生理食塩液	0.00	-0.20±0.68	-0.20±0.98	-0.20±1.10
マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液	0.00	-5.10±0.64**	-2.70±0.78*	-2.00±0.80**
ドルゾラミド	0.00	-2.60±0.50***	-3.50±0.69***	-2.30±1.10**
併用点眼群	0.00	-6.10±0.60**	-5.30±0.87**	-5.60±0.52**

点眼後の時間 (hr)		
4	5	6
0.40±1.23	-1.00±1.37	-0.50±0.95
-0.20±0.87**	-1.60±1.09*	-1.80±1.09
-1.60±0.75*	-1.70±0.98*	-2.00±0.93
-4.50±0.96**	-4.30±0.92*	-2.70±1.09*

各ポイントは点眼前眼圧値(mmHg)との眼圧値の差の平均値(mmHg)±標準誤差(mmHg) (n=10)

*p<0.05, **p<0.01: 生理食塩液点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

*p<0.05, **p<0.01: 併用点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

【0022】試験例2

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果とマレイン酸チモロール水性点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果との比較

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果とマレイン酸チモロール水性点眼液とドルゾラミド点眼液との併用効果との比較した。点眼液として0.5%マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液、0.5%マレイン酸チモロール水性点眼液（チモブートル（登録商標）0.5%、萬有製薬）および1%ドルゾラミド点眼液（トルソプト（登録商標）点眼液1%、萬有製薬）を用いた。動物は雄性白色家兎種家兎（体重約2.5kg）を1群10匹とし、実験には片眼のみを用いた。点眼容量は50μL、併用点眼群における点眼順序はドルゾラミド点眼液の次にマレイン酸チモロール熱

ゲル化点眼液またはマレイン酸チモロール水性点眼液を点眼し、点眼間隔を5分間とした。眼圧測定は試験例1と同様に行い、測定ポイントは点眼前および点眼後6時間まで2時間おきに測定した。得られた結果を表2に示す。マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミドとの併用点眼群では点眼後2、4および6時間のすべての測定ポイントにおいて生理食塩液点眼群に比し有意な作用が認められた。一方、マレイン酸チモロール水性点眼液とドルゾラミドとの併用点眼群では点眼後2および4時間には生理食塩液点眼群に比し有意な作用が認められたものの、点眼後6時間には有意な作用は認められなかった。また、マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とドルゾラミドとの併用点眼群とマレイン酸チモロール水性点眼液とドルゾラミドとの併用点眼群との眼圧降下作用を比較するといずれのポイントでも熱ゲル化点眼液

併用群の方がはるかに強い作用を示した。

*【表2】

【0023】

*

マレイン酸チモロール熱ゲル化および水性点眼液とドルゾラミドとの併用効果

使用点眼液	点眼後の時間 (hr)			
	点眼前	2	4	6
生理食塩液	0.00	-0.20±1.38	0.20±1.08	0.00±0.60
ドルゾラミドとマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液との併用点眼群	0.00	-6.50±0.95**	-3.30±1.20*	-3.20±0.87*
ドルゾラミドとマレイン酸チモロール水性点眼液との併用点眼群	0.00	-4.90±0.69**	-2.80±0.92*	-1.80±0.98

各ポイントは点眼前眼圧値(mmHg)との眼圧値の差の平均値(mmHg)±標準誤差(mmHg) (n=10)
*p<0.05, **p<0.01: 生理食塩液点眼群との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

【0024】以上試験例1と2から、眼表面上の熱にตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤中にマレイン酸チモロールを含有した点眼剤とドルゾラミドを含有した点眼剤を併用した場合、それぞれ単独で点眼した場合もしくは水溶液点眼剤同士の併用に比較して、相乗的に眼圧が降下する及び相乗的に眼圧降下作用が持続することが示された。

【0025】試験例3

試験例1もしくは2のマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液をTIMOPTIC-XETM (チモロールに換算して0.5%のマレイン酸チモロール及びジェランガムを含有した点眼剤、MERCK&CO., INC.,

(USA)製)に代え、以下試験例1もしくは2と同様な試験を行った。結果はマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液をTIMOPTIC-XETMに代えても同等な眼圧降下作用が得られた。以上試験例3から、眼表面上のイオン強度増加にตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤中にマレイン酸チモロールを含有した点眼剤とドルゾラミドを含有した点眼剤を併用した場合、それぞれ単独で点眼した場合もしくは水溶液点眼剤同士の併用に比較して、相乗的に眼圧が降下する及び相乗的に眼圧降下作用が持続することが示された。

【0026】試験例4

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とイソプロピルウノプロストン点眼液との併用効果とマレイン酸チモロール水性点眼液とイソプロピルウノプロストン点眼液との併用効果との比較

マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とイソプロピルウ

ノプロストン点眼液との併用効果とマレイン酸チモロール水性点眼液とイソプロピルウノプロストン点眼液との併用効果との比較をした。点眼液として0.5%マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液、マレイン酸チモロール水性点眼液(チモブートル(登録商標)0.5%、萬有製薬)および0.12%イソプロピルウノプロストン点眼液(レスキュラ(登録商標)点眼液、藤沢薬品工業)を用いた。併用点眼群における点眼順序はイソプロピルウノプロストン点眼液の次にマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液またはマレイン酸チモロール水性点眼液を点眼し、点眼間隔を5分間とした。眼圧測定は試験1と同様に行い、眼圧測定ポイントは点眼前および点眼後1時間まで30分おきに測定した。得られた結果を表3に示す。マレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液とイソプロピルウノプロストン点眼液との併用点眼群では点眼後30分および1時間とすべての測定ポイントにおいて生理食塩液点眼群に比し有意な作用が認められた。一方、マレイン酸チモロール水性点眼液とイソプロピルウノプロストン点眼液との併用点眼群の眼圧降下作用は熱ゲル化点眼液を用いた併用点眼群よりも弱く、また生理食塩液点眼群との有意差も認められなかった。以上、眼表面上の熱にตอบสนองして液体-ゲル相転移を起こす基剤中にマレイン酸チモロールを含有した点眼剤とイソプロピルウノプロストンを含有した点眼剤を併用した場合、水溶液点眼剤同士の併用に比較して、相乗的に眼圧が降下することが示された。

40 【0027】

【表3】

マレイン酸チモロール熱ゲル化および水性点眼液とイソプロピルウノプロストンとの併用効果

使用点眼液	点眼前	点眼後の時間 (hr)	
		0.5	1
生理食塩液	0.00	0.00±0.42	-0.10±0.67
イソプロピルウノプロストンとマレイン酸チモロール熱ゲル化点眼液との併用点眼液	0.00	-4.10±1.46*	-4.40±1.45**
イソプロピルウノプロストンとマレイン酸チモロール水性点眼液との併用点眼液	0.00	-1.90±1.21	-2.40±1.42

各ポイントとは点眼前眼圧値(mmHg)との眼圧値の差の平均値(mmHg)±標準誤差(mmHg) (n=10)
 **p<0.01: 生理食塩液点眼液との有意差 (Student's t or Aspin-Welch's test).

* が良く、副作用も少ない、非常に強く持続的な眼圧降下作用が期待される。

【0028】

【発明の効果】本発明の治療剤により、従来の点眼剤を単独もしくは2剤併用した場合よりもコンプライアンス *

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A61P 27/02
27/06

識別記号

F I

A61P 27/02
27/06

テーマコード (参考)

(72)発明者 松川 英彦
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わ
かもと製薬株式会社内

(72)発明者 小熊 徹
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わ
かもと製薬株式会社内

(72)発明者 江連 洋治
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わ
かもと製薬株式会社内

(72)発明者 釣谷 昌敬
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号わ
かもと製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD43A
DD43G DD49R EE23A EE23G
EE30A EE32A EE32G FF17
4C084 AA19 AA20 MA05 ZA331
ZA332 ZC122 ZC202 ZC432
4C086 AA01 AA02 CA04 DA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA07 MA58
ZA33